



УДК 616.12-085.22:612.13

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С МЕЛАТОНИНОМ

### STATE OF HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE ON THE ON THE BACKGROUND TRADITIONAL TREATMENT IN COMBINATION WITH MELATONIN

**Э.А. Щербань<sup>1,4</sup>, Р.М. Заславская<sup>2</sup>, С.И. Логвиненко<sup>1</sup>,  
С.Ю. Стороженко<sup>4</sup>, И.А. Морозова<sup>3</sup>**  
**E.A. Shherban<sup>1,4</sup>, R.M.Zaslavskaja<sup>2</sup>, S.I. Logvinenko<sup>1</sup>,  
S.Yu. Storozhenko<sup>4</sup>, I.A. Morozova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>2</sup>Институт космических исследований Российской академии наук  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 84/32

<sup>3</sup>Московский Клинический Научный Центр Департамента здравоохранения Москвы  
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

<sup>4</sup>Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа  
308007, Россия, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9

<sup>1</sup>Belgorod National Research University  
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

<sup>2</sup>Space Research Institute of the Russian Academy of Sciences  
Russia, 117997, Moscow, Profsoyuznaya St., 84/32

<sup>3</sup>Moscow Clinical Scientific Center Moscow Department of Health  
Russia, 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86

<sup>4</sup>Belgorod Region Clinical Hospital of Saint Ioasaf  
Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

E-mail: [scherban@bsu.edu](mailto:scherban@bsu.edu), [russ.svetlana@mail.ru](mailto:russ.svetlana@mail.ru), [logvinenko\\_S@bsu.edu.ru](mailto:logvinenko_S@bsu.edu.ru),  
[rinazaslavskaya@mail.ru](mailto:rinazaslavskaya@mail.ru), [irina-maroz67@list.ru](mailto:irina-maroz67@list.ru)

**Ключевые слова:** мелатонин, гемодинамика, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.  
**Key words:** melatonin, hemodynamics, arterial hypertension, ischemic heart disease.

**Аннотация.** Исследовано 102 пациента (средний возраст  $58.5 \pm 2.9$  лет) с артериальной гипертензией (АГ) II-III стадии, 2-3 степени и ишемической болезнью сердца (ИБС) в двух рандомизированных группах. Первая группа пациентов получала традиционную терапию (ТТ):  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антиагреганты, диуретики и нитраты. Вторая группа на фоне ТТ получала лечение с мелаксеном (мелатонином). Были изучены данные суточного мониторирования артериального давления (СМАД), эхокардиографии, транскраниальной доплерографии (ТКДГ) сосудов головного мозга до и после лечения и проведен сравнительный анализ.

У пациентов первой группы выявлен гипотензивный эффект ТТ в виде снижения систолического артериального давления (САД) в дневные и ночные часы. По данным эхокардиографии некоторые показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) достоверно изменились. По данным ТКДГ исходно пониженные скоростные показатели мозгового кровотока по левой средней мозговой артерии (СМА) увеличились, повышенные индексы периферического сосудистого сопротивления не изменились.

У пациентов второй группы, получающих лечение с включением мелатонина, более выраженный гипотензивный эффект терапии проявился снижением САД и ДАД (диастолического АД) в дневные и ночные часы, а также нормализацией суточного профиля АД. При эхокардиографии выявлено улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ, уменьшение периферического сосудистого сопротивления. По данным ТКДГ увеличились исходно пониженные скоростные показатели мозгового кровотока по обеим СМА.

**Resume.** There was investigated 102 ( $58.5 \pm 2.5$  years old) patients with arterial hypertension (AH), stage 2-3, grad 2-3 and ischemic heart disease (IHD) in two randomized groups. The first group obtained traditional therapy (TT):  $\beta$ -adrenoblockers, angiotensin transfered enzyme inhibitors, antiagregants, diuretics, nitrates. The second groups obtained treatment with melaxen (melatonin) on the back ground of TT. There was investigated data of 24-hours monitoring of arterial blood pressure, echocardiography, transcranial dopplerography of cerebral vessels before and after treatment and there was examined comparative analysis.

After TT in patients there was revealed hypotensive effect - systolic blood pressure (SBP) in day and night decreased, same indexes of systolic and diastolic functions by ECG data improvement. Parameters of TCDG in middle left cerebral arterial (CMLA) increased. But increased indexes of peripheral vessels resistance were not changes.

In patients of second group, obtained melatonin on the background of TT there was checked more expressed hypotensive effect: SBP and DBP in day and night decreased, the daily profile of BP was normalized. There was improved contractile function of left ventricle, peripheral vessels resistance decreased. Cerebral vessels circulation in left and right CMA increased.



## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в большинстве экономически развитых странах мира. В Европе ИБС составляет 49% смертности от всех причин и 30% всех преждевременных смертей в возрасте до 65 лет. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений остается высоким, и, несмотря на использование современных стратегий лечения (применение препаратов с доказанным жизнесберегающим действием – аспирина, статинов,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ), лишь у немногих больных может быть остановлено прогрессирование заболевания [Оганов и соав., 2002]. В настоящее время продолжается поиск более совершенных методических подходов и новых лекарственных средств, обладающих гипотензивным и антиишемическим эффектами.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о развитии патологических процессов, в том числе АГ и ИБС, в связи с рассогласованием биологических ритмов организма [Заславская, 2004]. При этом известно, что универсальным синхронизатором биоритмов и их адаптогеном является нейрогормон эпифиза – мелатонин, обладающий, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антистрессорным действиями [Анисимов 2004, Анисимов 2012]. К настоящему времени изучено влияние мелатонина на сердечно-сосудистую систему, в основном в экспериментальных условиях, обусловленное его кардиопротективным, сосудорасширяющим, седативным эффектами, способностью регулировать ЧСС и ингибировать агрегацию тромбоцитов [Заславская и соав., 2012]. Об участии мелатонина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы свидетельствует наличие циркадианного ритма артериального и центрального венозного давления у людей, а также присутствие рецепторов к мелатонину в мышечном слое и эндотелии сосудов. В экспериментах на животных выявлено, что пинеалэктомия приводит к стойкому повышению АД, уровень которого снижается до нормальных цифр при экзогенном введении мелатонина. При этом показано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки мелатонина оказывают значимый сосудорасширяющий эффект. Нарушение продукции мелатонина играет значимую роль в патогенетических механизмах возникновения коронарной патологии. Установлено снижение ночной продукции мелатонина у больных ИБС и корональным синдромом Х, более низкая ночная продукция мелатонина у больных со стенокардией покоя по сравнению с больными со стенокардией напряжения, отсутствие у больных коронарной патологией возрастной динамики секреции мелатонина эпифизом [Анисимов 2004, Анисимов 2012]. Изложенное делает актуальным изучение влияния мелатонина на состояние центральной и церебральной гемодинамики у кардиологических больных.

Целью исследования явилось изучение сравнительной эффективности влияния ТТ и включения в терапию мелатонина на показатели центральной и церебральной гемодинамики по данным СМАД, эхокардиографии и ТКДГ сосудов головного мозга у больных с АГ и ИБС.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 2 рандомизированные группы пациентов, страдающих АГ II-III стадии, 2-3 степени в сочетании с ИБС. Первая (контрольная) группа состояла из 50 человек (средний возраст составил  $59.2 \pm 2.9$  лет), получающая ТТ. АГ II стадии, 3 степени страдали 32 пациента. АГ III стадии, 2 степени диагностирована у 18 больных. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий) – у 50 пациентов. 18 пациентов страдали стенокардией напряжения I-II функционального класса (ФК), у 12 больных был диагностирован постинфарктный кардиосклероз. Течение заболевания осложнилось ХСН (хронической сердечной недостаточностью) I стадии – у 20, IIа стадии – у 15 пациентов. Функциональный класс ХСН I – у 13, ХСН II – у 17, III – у 6 больных. Традиционная гипотензивная и антиангинальная терапия включала ингибиторы АПФ (периндоприл 5-10 мг 1р/сутки), диуретики (гидрохлортиазид 12.5-25 мг/сутки однократно), антагонисты кальция (амлодипин 2.5-10 мг 1р/сутки), а также  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол 2.5-10 мг 1р/сутки), антиагреганты (аспирин в дозе 125 мг 1р/вечером) и нитраты (монокингв в дозе 20 мг 2р/сутки) при ангинозных приступах.

Вторую группу больных с АГ II-III стадии, 2-3 степени и ИБС, получающих комплексную терапию с мелатонином (мелаксеном), составили 52 пациента (средний возраст  $57.8 \pm 2.9$  лет). АГ II стадии, 3 степени страдали 36 пациентов, АГ III стадии, 2 степени – 16 пациентов. Определен риск развития сердечно-сосудистых осложнений как 4 (очень высокий) у 52 пациентов. 16 больных страдали стенокардией напряжения I-II ФК, у 12 пациентов был диагностирован постинфарктный кардиосклероз. Течение заболевания осложнилось ХСН I стадии – у 18, IIа стадии – у 15 пациентов. Функциональный класс ХСН I – у 17, ХСН II – у 22, III – у 2 больных. На фоне ТТ пациенты получали мелатонин (мелаксен, «Unipharm, Inc.», USA) в дозе 3 мг в 22 часа. При поступлении и после трехнедельного курса лечения пациентам были проведены СМАД, эхокардиография, ТКДГ сосудов головного мозга и проведен сравнительный анализ.



## Результаты и обсуждение

По данным СМАД пациентов, получающих ТТ, дневные и ночные показатели САД достоверно уменьшились, ДАД достоверно снизилось только днем. САД в дневное время снизилось с  $162.9 \pm 2.5$  до  $153.6 \pm 2.1$  мм рт. ст. ( $p < 0.007$ ), индекс времени (ИВ) САД днем достоверно уменьшился с  $74.2 \pm 2.6$  до  $65.4 \pm 3.1\%$  ( $p < 0.02$ ). САД в ночное время снизилось с  $148.7 \pm 2.5$  до  $141 \pm 2.6$  мм рт. ст. ( $p < 0.01$ ), ИВ САД в ночное время достоверно уменьшился с  $72.4 \pm 2.9$  до  $64.9 \pm 3.2\%$  ( $p < 0.04$ ). ДАД в дневные часы снизился с  $98.2 \pm 1.1$  до  $95.9 \pm 0.9$  мм рт. ст. ( $p < 0.05$ ), ИВ ДАД достоверно не изменился.

Анализ динамики показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ пациентов первой группы по данным эхокардиографии, свидетельствовал о достоверном уменьшении конечного систолического размера (КСР) с  $3.5 \pm 0.04$  до  $3.3 \pm 0.07$  см ( $p < 0.009$ ), конечного систолического объема (КСО) с  $50.1 \pm 0.8$  до  $45.9 \pm 1.3$  мл ( $p < 0.003$ ). Фракция выброса ЛЖ увеличилась с  $58.3 \pm 1.1$  до  $61.3 \pm 1.3\%$  ( $p < 0.05$ ). Показатель диастолической функции ЛЖ (отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего наполнения - пикЕ/пика) увеличился с  $0.59 \pm 0.02$  до  $0.65 \pm 0.02$  ( $p < 0.02$ ).

Исходно у группы пациентов, получающих ТТ, выявлено снижение скоростных показателей мозгового кровотока и повышение индексов периферического сосудистого сопротивления с обеих сторон. После проведенного лечения отмечается достоверное увеличение максимальной конечной диастолической скорости кровотока (Ved) левой СМА с  $29.7 \pm 0.5$  до  $31.2 \pm 0.7$  см/с ( $p < 0.02$ ) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMAX) левой СМА с  $50.9 \pm 0.5$  до  $53.3 \pm 1.1$  см/с ( $p < 0.01$ ). Индексы периферического сосудистого сопротивления исходно повышенные по обоим средним мозговым артериям не уменьшились после проведенной ТТ.

В отличие от ТТ, включение в лечение мелатонина способствует более выраженному снижению дневных и ночных показателей САД и ДАД. САД днем уменьшилось с  $160.2 \pm 2.6$  до  $146.9 \pm 2.3$  мм рт. ст. ( $p < 0.001$ ), ночью - с  $150.2 \pm 2.1$  до  $130.9 \pm 2.3$  мм рт. ст. ( $p < 0.001$ ). Отмечалось достоверное снижение дневных значений ДАД с  $96.2 \pm 1.4$  до  $89.1 \pm 1.3$  мм рт. ст. ( $p < 0.001$ ) и значений ДАД ночью с  $89.1 \pm 1.3$  до  $78.8 \pm 1.5$  мм рт. ст. ( $p < 0.001$ ). ИВ САД в дневные часы достоверно снизился с  $72.5 \pm 3.7$  до  $46.8 \pm 4.8\%$  ( $p < 0.002$ ) и в ночное время суток с  $74.9 \pm 3.9$  до  $56.5 \pm 3.3\%$  ( $p < 0.002$ ). ИВ ДАД также снизился днем и ночью с  $67.9 \pm 3.1$  до  $54.3 \pm 2.8\%$  ( $p < 0.002$ ) и с  $64.5 \pm 4.1$  до  $46.4 \pm 3.2\%$  ( $p < 0.002$ ) соответственно. Включение в ТТ мелатонина способствует нормализации суточного профиля АД в виде увеличения исходно пониженной степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД с  $6.6 \pm 0.7$  до  $11.0 \pm 0.9\%$  ( $p < 0.002$ ) и с  $7.8 \pm 0.7$  до  $12.0 \pm 0.9\%$  ( $p < 0.002$ ) соответственно.

В основе выраженного гипотензивного эффекта комплексного лечения с мелатонином, по-видимому, лежит сосудорасширяющий эффект мелатонина, обусловленный его влиянием на кальциевые каналы, на уровень простагландина E<sub>2</sub>, активацией эндотелиального фактора расслабления, ингибированием секреции серотонина, вазопрессина и норадреналина [Zaslavskaya et al., 2004, Заславская и соав., 2005, Vazan et al., 2004]. Снижение АД, параметров «гипертонической нагрузки», уменьшение вариабельности АД в ночные часы имеют благоприятное прогностическое значение, так как в настоящее время показано, что не только абсолютные цифры АД, но и степень увеличения вышеперечисленных показателей являются самостоятельным фактором риска поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых катастроф [Syrseloudis et al., 2011]. Показано, что у лиц с АГ недостаточная степень снижения АД в ночные часы ассоциирована с повышенным риском инсульта, ИБС и смерти от сердечно-сосудистых причин. Отсутствие ночного снижения АД повышает темпы развития почечной недостаточности [Вережагин и соав., 2004, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2004].

Анализ динамики показателей эхокардиографии свидетельствует о достоверном уменьшении КСР с  $3.6 \pm 0.02$  до  $3.3 \pm 0.04$  см ( $p < 0.001$ ), КСО с  $54.3 \pm 0.6$  до  $47.9 \pm 0.6$  мл ( $p < 0.001$ ). Выявлено влияние мелатонина на систолическую функцию ЛЖ в виде увеличения основного показателя сократительной способности ЛЖ – фракции выброса с  $54.9 \pm 0.6$  до  $60.0 \pm 1.6\%$  ( $p < 0.01$ ), а также фракции укорочения с  $28.8 \pm 0.5$  до  $31.1 \pm 0.8\%$  ( $p < 0.03$ ). Показатель диастолической функции ЛЖ – пик Е достоверно увеличился после проведенной терапии с включением мелатонина с  $0.47 \pm 0.01$  до  $0.51 \pm 0.02$  м/с ( $p < 0.02$ ). Пик А уменьшился с  $0.65 \pm 0.02$  до  $0.59 \pm 0.02$  м/с ( $p < 0.02$ ), время изоволюмертического расслабления достоверно снизилось с  $111.4 \pm 1.0$  до  $108.6 \pm 1.3$  мс ( $p < 0.02$ ).

Влияние мелатонина на систолическую функцию очевидно обусловлено его кардиопротективным свойством, в основе которого лежит стимуляция кальцийзависимой АТФазы кардиомиоцитов, в результате чего снижается активность кальциевых каналов, их мембран и активность симпатической нервной системы [Анисимов, 2004, Заславская и соав., 2012]. Кардиопротективный эффект мелатонина проявляется и в условиях ишемии, когда включается антиоксидантный механизм действия, который предотвращает развитие повреждения миокарда. Механизм указанного действия состоит в уменьшении перекисного окисления липидов и агрегации тромбоцитов [Заславская и соав., 2008].

Диастолическая функция миокарда улучшилась при включении в ТТ мелатонина. У больных до лечения наблюдались уменьшение скорости раннего наполнения ЛЖ (пик Е), увеличение скорости



позднего диастолического наполнения ЛЖ (пик А) и ВИР, а также уменьшение отношения Е/А. Это свидетельствовало о существенном замедлении диастолического расслабления миокарда ЛЖ, снижении его податливости и перераспределении кровотока в пользу предсердного компонента (диастолическая дисфункция ЛЖ типа «замедленной релаксации») [Шутемова и соав., 2005].

Лечение мелатонином оказало существенное влияние на параметры диастолической функции миокарда. На фоне лечения и снижения преднагрузки происходят увеличение трансмитрального потока крови в начале диастолы (пик Е), уменьшение максимальной скорости позднего наполнения (пик А) и времени изоволюметрического расслабления. Однако сохраняется повышенная «жесткость» миокарда ЛЖ, обусловленная гипертрофией сердечной мышцы, кардиосклерозом и дистрофическими изменениями миокарда. Снижение фракции предсердного наполнения в свою очередь приводит к уменьшению давления и объема левого предсердия и снижению риска возникновения «застоя» в малом круге кровообращения [Рыбакова и соав., 2008].

Исходно у группы пациентов, получающих комплексное лечение с мелатонином, выявлено снижение скоростных показателей мозгового кровотока с обеих сторон по данным транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга. Индекс периферического сопротивления и пульсационный индекс, косвенно характеризующие состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне, находятся в пределах возрастной нормы. После проведенной терапии определяется улучшение скоростных показателей мозгового кровотока с обеих сторон. Достоверно увеличивается пиковая систолическая скорость кровотока (Vps) левой СМА с  $91.5 \pm 1.0$  до  $94.9 \pm 1.5$  см/с ( $p < 0.02$ ), Ved левой СМА с  $41.9 \pm 1.0$  до  $44.8 \pm 0.8$  см/с ( $p < 0.01$ ), Ved правой СМА с  $37.7 \pm 0.7$  до  $40.3 \pm 0.8$  см/с ( $p < 0.02$ ) и ТАМАХ правой СМА с  $58.9 \pm 0.8$  до  $60.8 \pm 0.8$  см/с ( $p < 0.01$ ). Индексы периферического сопротивления не претерпевали значимых изменений, возможно потому, что эти параметры исходно были в пределах нормы.

При проведении сравнительного анализа исходных показателей СМАД пациентов, получающих ТТ и лечение с включением мелатонина установлены достоверные различия между некоторыми параметрами АД (табл. 1).

Таблица 1

Table. 1

**Сравнительный анализ исходных показателей СМАД при ТТ и комплексной терапии с мелатонином больных с АГ и ИБС**

**Comparative analysis of baseline ABPM during TT and combination therapy with melatonin in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease**

Показатели	Традиционная терапия (n=50)		Комплексная терапия с мелатонином (n=52)		Сравнение эффективности P <sub>(КТ-ТТ)</sub>
	M±m	σ	M±m	σ	
Суточные значения показателей					
ЧСС, уд/мин	78.7±1.5	10.6	76.6±1.2	8.5	0.27
САД, мм рт.ст.	157.9±2.4	16.9	154.4±2.7	19.8	0.33
ДАД, мм рт.ст.	95.2±0.9	6.2	92.8±1.4	10.4	0.17
ПАД, мм рт.ст.	115.8±1.3	9.5	112.5±1.1	8.1	0.79
АД <sub>ср</sub> , мм рт.ст.	62.9±1.9	14.1	62.3±1.4	9.8	0.07
ДП, усл. ед.	122.6±2.5	17.9	117.1±2.4	17.5	0.12
Дневные значения показателей					
САД,мм рт.ст.	162.9±2.5	17.5	160.2±2.6	18.6	0.46
ДАД,мм рт.ст.	98.2±1.1	7.5	96.2±1.4	9.9	0.24
STD САД, мм рт.ст.	18.4±0.5	3.2	16.0±0.6	4.6	0.003**
STD ДАД, мм рт.ст.	15.2±0.6	4.2	14.1±0.5	3.3	0.14
ИБ САД, %	74.2±2.6	18.6	72.5±3.7	26.5	0.71
ИБ ДАД, %	67.6±4.2	30.0	67.9±3.1	21.9	0.95
Ночные значения показателей					
САД,мм рт.ст.	148.7±2.5	17.9	150.2±2.1	14.8	0.64
ДАД,мм рт.ст.	92.8±1.3	8.9	89.1±1.3	9.2	0.04*
STD САД, мм рт.ст.	16.0±0.6	4.3	17.1±0.5	3.8	0.21
STD ДАД, мм рт.ст.	12.6±0.3	2.5	14.0±0.5	3.9	0.03*
ИБ САД, %	72.4±2.9	21.1	74.9±3.9	28.7	0.61
ИБ ДАД, %	64.4±4.5	31.7	64.5±4.1	29.7	0.98
ВУП САД, мм рт. ст.	62.9±1.5	10.6	49.2±2.5	18.1	0.001***
ВУП ДАД, мм рт. ст.	41.6±1.7	12.2	40.9±1.6	11.2	0.76
СНС САД, %	8.9±0.7	5.1	6.6±0.7	4.8	0.06
СНС ДАД, %	6.4±1.1	8.2	7.8±0.7	5.0	0.29

*Примечание:* В этой и следующей таблицах: ТТ- традиционная терапия; КТ- комплексная терапия;  
 $P_{(KT-TT)}$  – значимость различий соответствующих показателей после комплексной терапии с мелатонином в сравнении с традиционной терапией



Сравнительный анализ динамики основных показателей СМАД свидетельствует о достоверном снижении среднесуточных, дневных и ночных значений САД при включении мелатонина в ТТ и о достоверности различий этих показателей после проведенных курсов лечения ( $P_{(КТ-ТТ)}=0.05$ ,  $P_{(КТ-ТТ)}=0.03$ ,  $P_{(КТ-ТТ)}=0.005$  соответственно) (табл. 2). Аналогичная картина прослеживается и для ДАД, которое достоверно снижается при лечении с включением мелатонина в течение суток, в дневные и ночные часы. Установлена достоверность различий показателей ДАД после проведенных курсов лечения ( $P_{(КТ-ТТ)}=0.001$ ) (табл. 2).

Анализ среднесуточных показателей СМАД свидетельствует о достоверном снижении АД<sub>ср</sub> при ТТ, при включении в ТТ мелатонина о достоверности различий этого показателя после проведенных курсов лечения ( $P_{(КТ-ТТ)}=0.02$ ).

ИБ САД в дневные и ночные часы достоверно уменьшился как при ТТ, так и при терапии с мелатонином. Сравнительный анализ результатов проведенных методов лечения подтверждает благоприятное влияние мелатонина на величину нагрузки давлением – ИВ САД в дневное время суток ( $P_{(КТ-ТТ)}=0.001$ ). ИВ ДАД в дневные и ночные часы достоверно уменьшился только при комплексной терапии с мелатонином. Сравнительный анализ результатов проведенных методов лечения подтверждает благоприятное влияние мелатонина на величину нагрузки давлением – ИВ ДАД в ночное время суток ( $P_{(КТ-ТТ)}=0.03$ ). Сравнительный анализ показателей ВУП САД свидетельствует о значимой достоверности различий как исходных данных, так и результатов проведенных методов лечения ( $P_{(КТ-ТТ)}=0.001$ ) (табл. 1, табл. 2).

Таблица 2  
Table. 2

**Сравнительный анализ результатов СМАД после ТТ и комплексной терапии с мелатонином больных с АГ и ИБС**  
**Comparative analysis of ABPM after TT and combination therapy with melatonin in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease**

Показатели	Традиционная терапия (n=50)		Комплексная терапия с мелатонином (n=52)		Сравнение эффектив-ности P <sub>(КТ-ТТ)</sub>
	M±m	σ	M±m	σ	
Суточные значения показателей					
ЧСС, уд/мин	75.8±1.4	10.2	73.7±1.4	10.0	0.30
САД, мм рт.ст.	147.4±2.7	19.1	140.9±1.9	13.8	0.05*
ДАД, мм рт.ст.	91.9±1.4	9.6	83.5±1.3	9.1	0.001***
ПАД, мм рт.ст.	110.8±1.3	9.5	103.0±3.1	22.2	0.91
АД <sub>ср</sub> , мм рт.ст.	56.9±2.2	15.4	57.3±1.4	10.2	0.02*
ДП, усл. ед.	110.9±4.5	32.1	103.3±4.1	29.4	0.21
Дневные значения показателей					
САД,мм рт.ст.	153.6±2.1	14.9	146.9±2.3	16.6	0.03*
ДАД,мм рт.ст.	95.9±0.9	6.1	89.1±1.3	9.6	0.001***
STD САД, мм рт.ст.	15.9±0.7	4.9	14.4±0.8	5.5	0.13
STD ДАД, мм рт.ст.	14.2±0.5	3.4	13.1±0.5	3.6	0.12
ИБ САД, %	65.4±3.1	21.6	46.8±4.8	34.4	0.001***
ИБ ДАД, %	62.0±2.9	20.4	54.3±2.8	20.5	0.06
Ночные значения показателей					
САД,мм рт.ст.	141±2.6	18.3	130.9±2.3	16.7	0.005**
ДАД,мм рт.ст.	89.9±1.6	11.4	78.8±1.5	10.5	0.001***
STD САД, мм рт.ст.	14.7±0.5	3.8	14.5±0.6	4.7	0.87
STD ДАД, мм рт.ст.	11.9±0.3	2.1	12.1±0.6	4.3	0.75
ИБ САД, %	64.9±3.2	22.3	56.5±3.3	23.8	0.07
ИБ ДАД, %	58.1±4.1	29.2	46.4±3.2	23.4	0.03*
ВУП САД, мм рт. ст.	58.1±1.9	13.5	43.8±1.9	13.4	0.001***
ВУП ДАД, мм рт. ст.	39.1±2.5	17.5	37.1±1.9	14.0	0.52
СНС САД, %	7.9±0.5	3.8	11.0±0.9	6.4	0.005**
СНС ДАД, %	6.6±0.9	6.6	12.0±0.9	6.4	0.001***

Суточный профиль АД нормализовался только при включении в ТТ мелатонина, о чем свидетельствует достоверное увеличение СНС САД и СНС ДАД. На основании сравнительного анализа результатов лечения установлена достоверность различий СНС САД и ДАД ( $P_{(КТ-ТТ)}=0.005$  и  $P_{(КТ-ТТ)}=0.001$  соответственно), что подтверждает нормализующее влияние мелатонина на суточный профиль АД.

### Выводы

1. Традиционная терапия больных АГ II-III стадии, 2-3 степени в сочетании с ИБС (стенокардией напряжения I-II ФК, постинфарктным кардиосклерозом) обладает умеренным гипотензивным



эффектом, положительно влияет на систолическую и диастолическую функции левого желудочка, нормализует скоростные показатели мозгового кровотока.

2. На фоне лечения с включением мелатонина происходит потенцирование гипотензивного действия традиционной терапии и нормализация суточного профиля АД, улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка, нормализация скоростных показателей церебрального кровотока по обоим средним мозговым артериям.

3. С целью потенцирования гипотензивного эффекта, нормализации суточного профиля АД, улучшения систолической и диастолической функции левого желудочка, а также улучшения мозгового кровотока рекомендовано назначать на фоне традиционной терапии мелатонин (мелаксен) в дозе 3 мг в 22:00.

### Список литературы References

- Анисимов В.Н. 2004. Эпифиз и продукция мелатонина. Мелатонин в норме и патологии: моногр. под ред. Ф.И. Комарова. М., С. 7-19.
- Anicimov V.N. 2004. Epifiz i productiya melatonina. Melatonin v norme i patologii: monogr. pod red. F.I. Komarova. M., C. 7-19 (in Russian).
- Анисимов В.Н. 2012. Эпифиз, мелатонин и старение. Хронобиология и хрономедицина: руководство. под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М., 2012. С. 284-332.
- Anicimov V.N. 2012. Epifiz, melatonin i starenie. Chronobiologiya i chronomedicina: pod red. S.I. Rapoport, V.A. Frolova, L.G. Hetagurovoj. M., 2012. C. 284-332 (in Russian).
- Верещагин Н.В. и др. 2004. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современ. взгляд на проблему. Кардиология. 2004. Т. 44, № 3. С. 4-8.
- Vereshchagin N.V. i dr. 2004. Arterialnaya gipertoniya i tserebrovaskulyarnaya patologiya: sovremenniy vzglyad na problemu. Kardiologiya. 2004. T. 44, № 3. C. 4-8 (in Russian).
- Заславская Р.М. 2000. Хронофармакология и хронотерапия. Хронобиология и хрономедицина под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. 2-е изд. М., 2000. С. 197-210.
- Zaslavskaya R.M. 2000. Chronofarmakologiya i chronoterapiya. Chronobiologiya i chronomedicina., pod red. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. 2-e izd. M., 2000. C. 197-210 (in Russian).
- Заславская Р.М. и др. 2008. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией. Клиническая медицина. 2008. Т. 86, № 9. С. 64-67.
- Zaslavskaya R.M. i dr. 2008. Melatonin v komplektnom lechenii bolnich ctabilnoy ctenokardiey i arterialnoy gipertoniey. Klinicheskaya medicina. 2008. T. 86, № 9. C. 64-67 (in Russian).
- Заславская Р.М. и др. 2005. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: Медпрактика-М, 2005. 192 с.
- Zaslavskaya R.M. i dr. Shakirova A.N., Lilica G.V. 2005. Melatonin v komplektnov lechenii bolnich cerdechno-cocudictimi zabollevaniyami. M.: Medpraktika-M, 2005. 192 c (in Russian).
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. 2002. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. Т. 1, № 3. С. 4-8.
- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. 2002. Smertnoct' ot cerdechno-cocudictich i drugih neinfekcionnich zabollevaniy credi trudospocobnogo naceleniya Roccii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2002. T. 1, № 3. C. 4-8 (in Russian).
- Заславская Р.М. и др. 2012. Роль мелатонина в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хронобиология и хрономедицина: руководство. Под ред. С.И. Рапопорта и др. М., 2012. С. 363-378.
- Zaslavskaya R.M. i dr. 2012. Rol' melatonina v lechenii bolnich cerdechno-cocudictimi zabollevaniyami. Chronobiologiya i chronomedicina: rukovodstvo. Pod red. S.I. Rapoport, V.A. Frolova, L.G. Chetagurovoy. M., 2012. C. 363-378 (in Russian).
- Рыбакова М.К. и др. 2008. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. 2-е изд., испр. и доп. М.: Видар-М, 2008. 500 с.
- Ribakova M.K. i dr. 2008. Prakticheskoye rukovodstvo po ultrazvukovoy diagnoctike. Echokardiografiya. 2-e izd., icpr. i dop. M.: Vidar-M, 2008. 500 c. (in Russian).
- Шутимова Е.А. и др. 2005. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пожилых больных пограничной артериальной гипертензией. Кардиология. 2005. Т. 45, № 3. С. 14-18.
- Shutemova E.A. i dr. 2005. Ctrukturno-funkcional'nie ocobennocti cerdechno-cocudictoi cictemi u pozhilich bolnich pogranchnoi arterialnoi gipertoniei. Kardiologiya. 2005. T. 45, № 3. C. 14-18 (in Russian).
- Syrseloudis D. et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. Hypertens Res. 2011. Vol. 34, № 1. P. 120-125.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [Electronic resource]: Complete Report. U.S. Department of Health And Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, MD: NIH Publication, 2004. URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>.
- Vazan R. et al. Melatonin and the heart. Cesk. Fysiol. 2004. P. 53, № 1. P. 29-33.
- Zaslavskaya R., Lilitsa G. Influence of melatonin on the oxidative stress and hemodynamics in old patients with heart failure. Cancer Causes Control. 2006. Vol. 17, № 4. P. 507. (Cancer and rhythm – a new challenge in occupational medicine: Proceedings of an international conference, Graz, Austria, October 14-16, 2004).